

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 2004/009384

25. 6. 2004

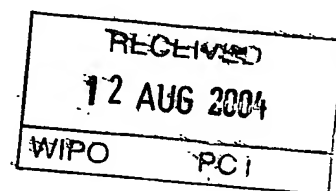
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月26日

出願番号
Application Number: 特願2003-181931
[ST. 10/C]: [JP 2003-181931]

出願人
Applicant(s): 大正製薬株式会社

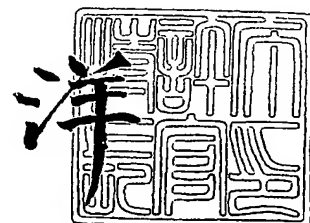


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月29日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2004-3066062



【書類名】 特許願

【整理番号】 00SS-P3495

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3-24-1 大正製薬株式会社内

 【氏名】 安原 明登

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3-24-1 大正製薬株式会社内

 【氏名】 坂上 一成

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3-24-1 大正製薬株式会社内

 【氏名】 太田 裕之

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3-24-1 大正製薬株式会社内

 【氏名】 中里 篤郎

【特許出願人】

 【識別番号】 000002819

 【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100115406

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

 【電話番号】 03-3985-1147

【選任した代理人】

 【識別番号】 100122437

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 大宅 一宏



【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

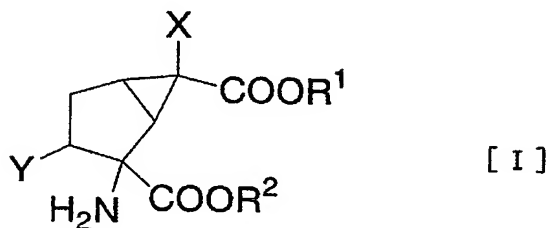
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 [I]

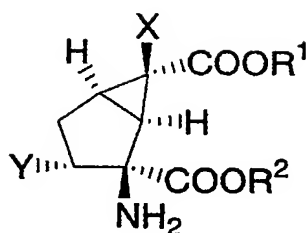
【化 1】



[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、Xは、水素原子又はフッ素原子を示し、Yは、アミノ基、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)_2$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す（式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^5 は、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。）] で表される2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 2】 式 [II]

【化 2】



[II]

[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、 X は、水素原子又はフッ素原子を示し、 Y は、アミノ基、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)_2$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す（式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^5 は、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 n は1又は2の整数を示す。）]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項3】 前記式 [II] 中、 R^2 が水素原子である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【請求項4】 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が水素原子である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体、

その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 5】 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が水素原子、 X がフッ素原子である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 6】 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が水素原子、 X がフッ素原子、 Y が $-SCHR^3R^4$ である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 7】 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が水素原子、 X がフッ素原子、 Y が $-NHCHR^3R^4$ である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 8】 前記式 [II] 中、 R^1 、 R^2 及び X が水素原子である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 9】 前記式 [II] 中、 R^1 、 R^2 及び X が水素原子、 Y が $-SCHR^3R^4$ である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 10】 前記式 [II] 中、 R^1 、 R^2 及び X が水素原子、 Y が $-NHCHR^3R^4$ である請求項 2 記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 11】 請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

【請求項 12】 グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求項 11 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬として有用な 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体に関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な新規 2-アミノ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明かとなった。現在、グルタミン酸受容体は「受容体がイオンチャネル型構造を持つイオノトロピック型」及び「受容体がG-タンパク質と共役しているメタボトロピック型」の2つに大きく分類されている（非特許文献1参照）。そして、イオノトロピック受容体は薬理的にN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート（AMPA）及びカイネートの3種類に分類され（非特許文献1参照）、メタボトロピック受容体はタイプ1～タイプ8の8種類に分類される（非特許文献2及び3参照）。

【0003】

また、メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理的に3つのグループに分類される。この中で、グループII（mGluR2/mGluR3）は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸（cAMP）のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する（非特許文献4参照）ことから、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられる。

【0004】

【非特許文献1】

Science, 258, 597-603, 1992

【非特許文献2】

J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993

【非特許文献 3】

Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995

【非特許文献 4】

Trends Pharmacol. Sci., 14, 13(1993)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

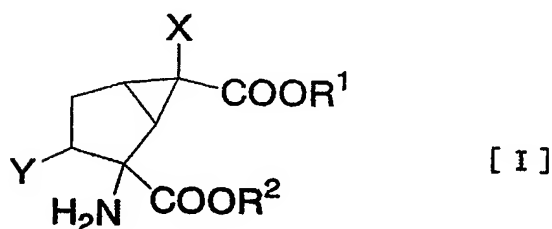
本発明者らは 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体について鋭意検討した結果、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす新規 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体及びそのエステル誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

かかる本発明は、式 [I]

【0008】

【化 3】



【0009】

[式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、ヒドロキシル C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、Xは、水素原子又はフッ素原子を示し、Yは、アミノ基、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)_2$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す(式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^5 は、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。)]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【0010】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

【0011】

C_{1-10} アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基である。直鎖状アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、t-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピ

ル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、3, 4-ジメチルペンチル基、1, 2, 3-トリメチルブチル基、1-イソプロピルブチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2, 5-ジメチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1, 2, 4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2, 5-ジメチルヘプチル基、1-(1-メチルプロピル)-2-メチルブチル基、1, 4, 5-トリメチルヘキシル基、1, 2, 3, 4-テトラメチルペンチル基、6-メチルノニル基、5-エチル-2-メチルヘプチル基、2, 3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、などが挙げられる。

【0012】

C₂₋₁₀アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5～10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基などが挙げられる。

【0013】

C₂₋₁₀アルキニル基とは、少なくとも1個の三重結合を有する、炭素原子2～10個有する直鎖状又は炭素原子を4～10個有する分岐状のアルキニル基を示し、例えば、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基、6-ヘプチニル基、7-オクチニル基、8-ノナイル基、9-デシニル基、3-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基などが挙げられる。

【0014】

1若しくは2個のフェニル基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基とは、例えば、ベンジル基、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基などが挙げられる。

【0015】

ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシ基によって置換されたC₂₋₁₀アルキル基を示し、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基、7-ヒドロキシヘプチル基、8-ヒドロキシオクチル基、9-ヒドロキシノニル基、10-ヒドロキシデシル基、2-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基などが挙げられる。

【0016】

C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブチルトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ペンチル基、4-(エトキシカルボニル)-3-メチルペン

チル基などが挙げられる。

【0017】

C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基とは、炭素数1～10個の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブトキシエチル基、2-イソブトキシエチル基、2-tert-ブトキシエチル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキセニルオキシエチル基、3-エトキシプロピル基、4-エトキシブチル基、4-エトキシ-3-メトキシブチル基、4-エトキシ-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

【0018】

アミノC₂₋₁₀アルキル基とは、少なくとも1個のアミノ基で置換されたC₂₋₆アルコキシ基を示し、例えば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、5-アミノブチル基、7-アミノヘプチル基、2-アミノプロピル基、2, 4-ジアミノブチル基などが挙げられる。

【0019】

1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基とは、少なくとも1個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で置換されたナフチル基を示し、例えば、1-フルオロ-2-ナフチル基、2-フルオロ-1-ナフチル基、1-クロロ-2-ナフチル基、2-クロロ-1-ナフチル基、1-ブロモ-2-ナフチル基、2-ブロモ-1-ナフチル基、1-ヨード-2-ナフチル基、2-ヨード-1-ナフチル基、1, 3-ジフルオロ-2-ナフチル基などが挙げられる。

【0020】

複素芳香族基とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子のうち、少なくとも1つ以上の原子を含む単環の5員若しくは6員芳香環、または、これらの単環にベンゼン環が縮合しているか、若しくは、互いに縮合した双環性の芳香環を示す。例えば、フリル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾイル、イソキサゾイル、イミダゾイル、ピラゾイル、チアゾイル、イゾチアゾイル、オキサジアゾイル、チアジアゾイル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、インダゾイ

ル、ベンゾイソキサゾイル、ベンゾイソチアゾイル、ベンゾイミダゾイル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾイル、ピリジジル、キノリニル、イソキノリニル、ピロダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニルなどが挙げられる。

【0021】

ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、およびトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、例えば、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-(1-プロピル)フェニル基、3-(1-プロピル)フェニル基、4-(1-プロピル)フェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-(1-ペロピルオキシ)フェニル基、3-(1-ペロピルオキシ)フェニル基、4-(1-ペロピルオキシ)フェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-シクロブチロキシフェニル基、3-シクロブチロキシフェニル基、4-シクロブチロキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキ

シフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、2, 6-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、2, 4-ジヨードフェニル基、2, 5-ジヨードフェニル基、2, 6-ジヨードフェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 5-ジヨードフェニル基、2, 3-ジシアノフェニル基、2, 4-ジシアノフェニル基、2, 5-ジシアノフェニル基、2, 6-ジシアノフェニル基、3, 4-ジシアノフェニル基、3, 5-ジシアノフェニル基、2, 3-ジフェニルフェニル基、2, 4-ジフェニルフェニル基、2, 5-ジフェニルフェニル基、2, 6-ジフェニルフェニル基、3, 4-ジフェニルフェニル基、3, 5-ジフェニルフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 3-ジイソプロピルフェニル基、2, 4-ジイソプロピルフェニル基、2, 5-ジイソプロピルフェニル基、2, 6-ジイソプロピルフェニル基、3, 4-ジイソプロピルフェニル基、3, 5-ジイソプロピルフェニル基、2, 3-ジ(t-ブチル)フェニル基、2, 4-ジ(t-ブチル)フェニル基、2, 5-ジ(t-ブチル)フェニル基、2, 6-ジ(t-ブチル)フェニル基、3, 4-ジ(t-ブチル)フェニル基、3, 5-ジ(t-ブチル)フェニル基、2, 3-ジシクロヘキシルフェニル基、2, 4-ジシクロヘキシルフェニル基、2, 5-ジシクロヘキシルフェニル基、2, 6-ジシクロヘキシルフェニル基、3, 4-ジシクロヘキシルフェニル基、3, 5-ジシクロヘキシルフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-

ジメトキシフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、2, 3-ジトリフルオロメチルフェニル基、2, 4-ジトリフルオロメチルフェニル基、2, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基、2, 6-ジトリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジトリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、3-クロロ-6-フルオロフェニル基、5-クロロ-2-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-ブロモ-2-クロロフェニル基、4-ブロモ-2-クロロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-ブロモ-6-クロロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、3-ブロモ-5-ヨードフェニル基、4-ブロモ-2-ヨードフェニル基、4-ブロモ-3-ヨードフェニル基、4-ブロモ-2-ヨードフェニル基、3-ブロモ-2-ヨードフェニル基、2-クロロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-クロロ-6-メチルフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、3-フルオロ-5-メトキシフェニル基、5-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-2-メトキシフェニル基、2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフェニル基、2, 3, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 6-トリクロロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 3, 4-トリブロモフェニル基、2, 3, 5-トリブロモフェニル基、2, 4, 5-トリブロモフェニル基、2, 4, 6-トリブロモフェニル基、3, 4, 5-トリブロモフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2, 3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 4, 5-フルオロフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、

ル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、2, 3, 4-トリヨードフェニル基、2, 3, 5-トリヨードフェニル基、2, 4, 5-トリヨードフェニル基、2, 4, 6-トリヨードフェニル基、3, 4, 5-トリヨードフェニル基、2, 3, 4-トリフェニルフェニル基、2, 3, 5-トリフェニルフェニル基、2, 4, 5-トリフェニルフェニル基、2, 4, 6-トリフェニルフェニル基、3, 4, 5-トリフェニルフェニル基、2, 3, 4-トリメチルフェニル基、2, 3, 5-トリメチルフェニル基、2, 4, 5-トリメチルフェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、3, 4, 5-トリメチルフェニル基、2, 3, 4-トリエチルフェニル基、2, 3, 5-トリエチルフェニル基、2, 4, 5-トリエチルフェニル基、2, 4, 6-トリエチルフェニル基、3, 4, 5-トリエチルフェニル基、2, 3, 4-トリイソプロピルフェニル基、2, 3, 5-トリイソプロピルフェニル基、2, 4, 5-トリイソプロピルフェニル基、2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル基、3, 4, 5-トリイソプロピルフェニル基、2, 3, 4-トリ(t-ブチル)フェニル基、2, 3, 5-トリ(t-ブチル)フェニル基、2, 4, 5-トリ(t-ブチル)フェニル基、2, 4, 6-トリ(t-ブチル)フェニル基、3, 4, 5-トリ(t-ブチル)フェニル基、2, 3, 4-トリメトキシフェニル基、2, 3, 5-トリメトキシフェニル基、2, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2, 4, 6-トリメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2, 3, 4-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 3, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4, 6-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 4, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル基、5-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-5, 6-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジク

ロロ-5, 6-ジフルオロフェニル基、4, 5-ジクロロ-2, 3-ジフルオロフェニル基、4, 6-ジクロロ-2, 3-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロ-2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-4, 6-ジフルオロフェニル基、3, 6-ジクロロ-2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジメチルフェニル基、4, 5-ジクロロ-2, 3-ジメチルフェニル基、4, 6-ジクロロ-2, 3-ジメチルフェニル基、3, 5-ジクロロ-2, 4-ジメチルフェニル基、2, 3-ジクロロ-4, 6-ジメチルフェニル基、3, 6-ジクロロ-2, 4-ジメチルフェニル基、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基などが挙げられる。

【0022】

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

【0023】

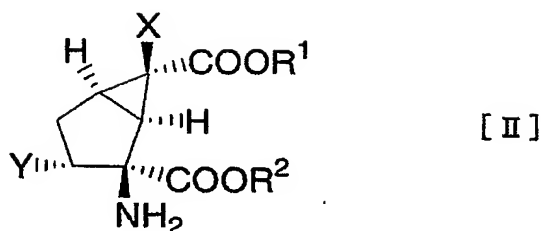
式[I]で表される化合物のビシクロ[3.1.0]ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

【0024】

本発明の好ましい立体は、式[II]で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式[II]で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。

【0025】

【化 4】



【0026】

さらに、式 [I] 又は [II] において R¹ 及び R² の一方若しくは双方が水素原子以外を示すとき、すなわちエステル誘導体はグループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル誘導体は生体内で加水分解され、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体になる。したがって、エステル誘導体はプロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

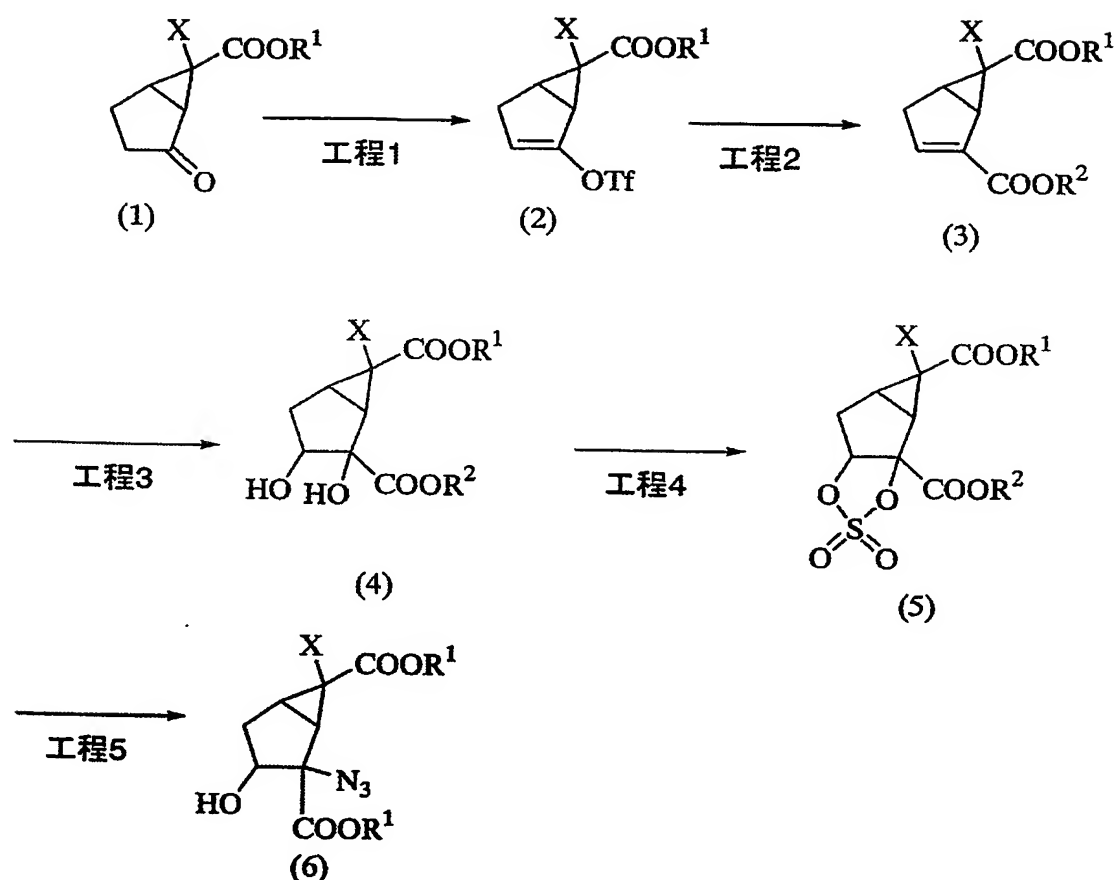
【0027】

まず、本発明化合物 [I] を合成するために必要な合成中間体 (6) は、下記のように製造することができる (以下の反応式中、X、Y、n、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ は前記と同義である。R⁶ は、メシル基、フェニルスルホニル基、トシル基、トリフルオロメチルスルホニル基などのアリール及びアルキルスルホニル基、ベンゾイル基や 4-ニトロベンゾイル基を示す。R⁷ は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基、(ピリジン-2-イル) カルボニル基などのアシル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジ (p-メトキシフェニル) メチル基などのアルキル基、5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル基などのアルケニル基、ベンゼンスルフェニル基、2, 4-ジニトロスルフェニル基などのスルフェニル基、ベンジルスルフォニル基、ジフェニルフォスフィニル基やジアルキルフォスフォリル基等のアミノ基の保護基を示す。A¹ は、式 R³ 又は式 CH R³R⁴ を示す。A² は、式 R⁵ 又は式 CH R³R⁴ を示す。Q は、式 S R³、式 S (

O) nR^5 、式 $SCHR^3R^4$ 又は式 $S(O)_nCHR^3R^4$ を示す。)。

【0028】

【化5】



【0029】

工程1：化合物(1)を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルピス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホンル化剤と反応することにより、化合物(2)へと導くことができる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、

水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アジド等の金属アミド類、ナリトウムメトキシド、カリウムトープトキシド等の金属アルコラート類を用いることができる。

【0030】

工程2: 化合物(2)を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及び R^2OH と反応することによって化合物(3)へと導くことができる(Tetrahedron Letters 26, 1109(1985)参照)。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

【0031】

工程3: 化合物(3)を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry"

参照)やAD-mixを試薬とするSharplessの不斉シス-ジヒドロキシル化反応(Sharpless AD)(Tetrahedron Asymmetry 4, 133(1993)、J. Org. Chem. 57, 2768(1992)、J. Org. Chem. 61, 2582(1996)参照)などを用いてジオールへと酸化し、化合物(4)へと導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えばトープチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメ

チルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

【0032】

工程4：化合物（4）を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2－ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2－ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム－メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤（M. Hudlicky, “Oxidations in Organic Chemistry” 参照）にて酸化し、化合物（5）に導くことができる。

【0033】

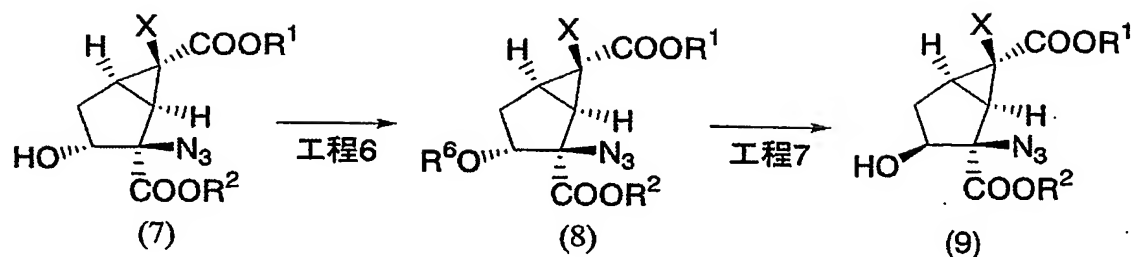
工程5：化合物（5）を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N，N－ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物（6）に導くことができる（J. Am. Chem. Soc. 110, 7538(1988)参照）。

【0034】

得られた合成中間体（6）の内、 R^1 及び R^2 が水素原子以外で、式 [II] で表される相対的立体配置を有する化合物（7）の水酸基を、下記に示す工程6及び7によって反転し、化合物（9）へと導くことができる。従って、3位への置換基の導入では、3位炭素原子上の立体反転を伴う反応を利用した場合でも、目的の相対的立体配置を有する化合物に導くことができる。

【0035】

【化6】



【0036】

工程6：R¹及びR²が水素原子以外である化合物（7）の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、2，6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルービス（トリフルオロメタンスルホンイミド）などのトリフルオロメタンスルホンル化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリールスルホンル化剤と反応することにより、化合物（8）へと導くことができる。

【0037】

工程7：化合物（8）は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール

などのアルコール系溶媒、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、クラウンエーテル存在下または非存在下、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリ、亜硝酸カリウムなどの亜硝酸塩 (Tetrahedron Lett., 3183 (1975) 参照)、超過酸化カリウム (Tetrahedron Lett. 34, 8029 (1993) 参照) と反応することによって化合物 (9) へと導くことができる。

【0038】

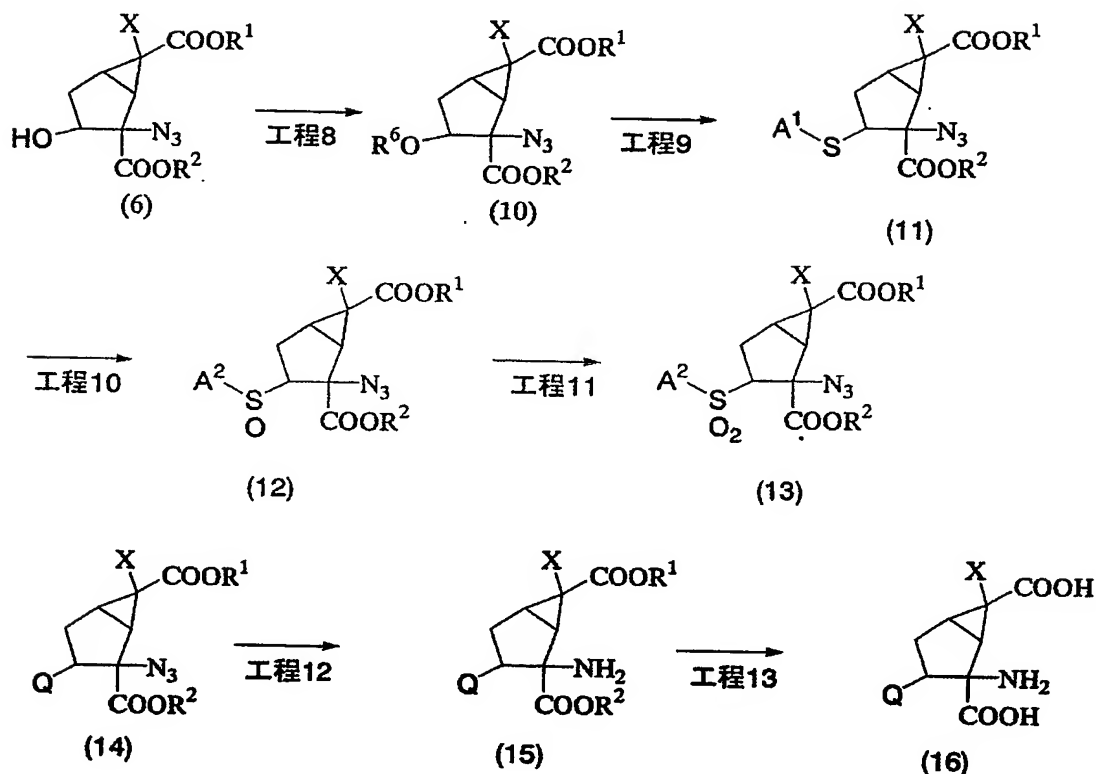
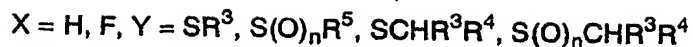
さらに、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィンなどの脱水縮合剤存在下の安息香酸誘導体との光延反応 (D. L. Hughes, OR, 42, 335 (1992) 参照) によって、化合物 (7) より直接化合物 (9) へと導くこともできる。

【0039】

得られた合成中間体 (6) は、式 [I] 中、X が水素原子又はフッ素原子であって、Y が式 SR^3 、式 $S(O)_nR^5$ 、式 $SCHR^3R^4$ 、式 $S(O)_nCHR^3R^4$ である場合は、下記の工程 8、9、10、11、12 及び 13 によって、本発明化合物である化合物 (15) 及び (16) に導くことができる。

【0040】

【化7】



【0041】

工程8: R¹及びR²が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を工程6と同様の手法を用いて、化合物(10)へと導くことができる。

【0042】

工程9: 化合物(10)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムと式A¹SHで表されるメルカプタン類及びチオフェノール類から調製される式A¹Na、式A¹Kなどで表される化合物と反応させることによって化合物(11)へと導くことができる。

【0043】

工程10: A¹が水素原子ではない化合物(11)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、酢酸、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウムや過酢酸などを用いた一般的なスルフィドのスルフォキシドへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(12)へと導くことができる。

【0044】

工程11: 化合物(12)またはA¹が水素原子でない化合物(11)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などを用いた一般的なスルフィド又はスルフォキシドのスルフォンへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(13)へと導くことができる。又は、A¹が水素原子でない化合物(11)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などの一般的な酸化剤(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて、酸化剤の等量数、反応時間、反応温度や溶媒などの反応条件を制御することで、化合物(12)と化合物(13)の混合物を得ることも可能である。

【0045】

工程 12: 化合物 (14) は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジナー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985) 参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって本発明の化合物 (15) に導くことができる。

【0046】

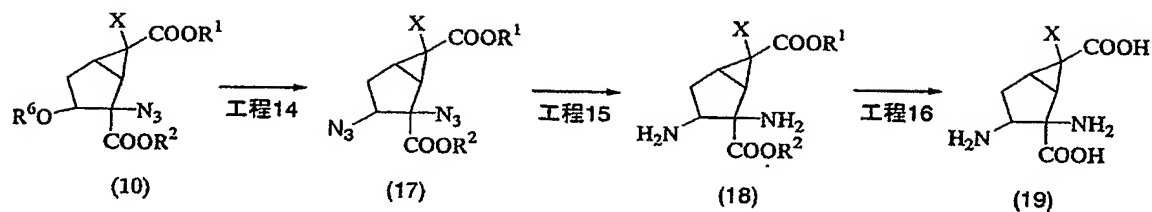
工程 13: R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (15) の式 $COOR^1$ 及び $COOR^2$ で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物である化合物 (16) に導くことができる。

【0047】

また、式 [I] 中、X が水素原子又はフッ素原子、Y が式 NH_2 の場合は、工程 8 によって得られた中間体 (10) より、下記に示す工程 14、15 及び 16 によって、本発明化合物である化合物 (18) 及び (19) に導くことができる。

【0048】

【化8】

X = H, F, Y = NH₂

【0049】

工程14: 化合物(10)をベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることにより化合物(17)に導くことができる。

【0050】

工程15: 化合物(17)の2つのアジド基を工程12と同様の手法で還元することによって本発明化合物である化合物(18)に導くことができる。

【0051】

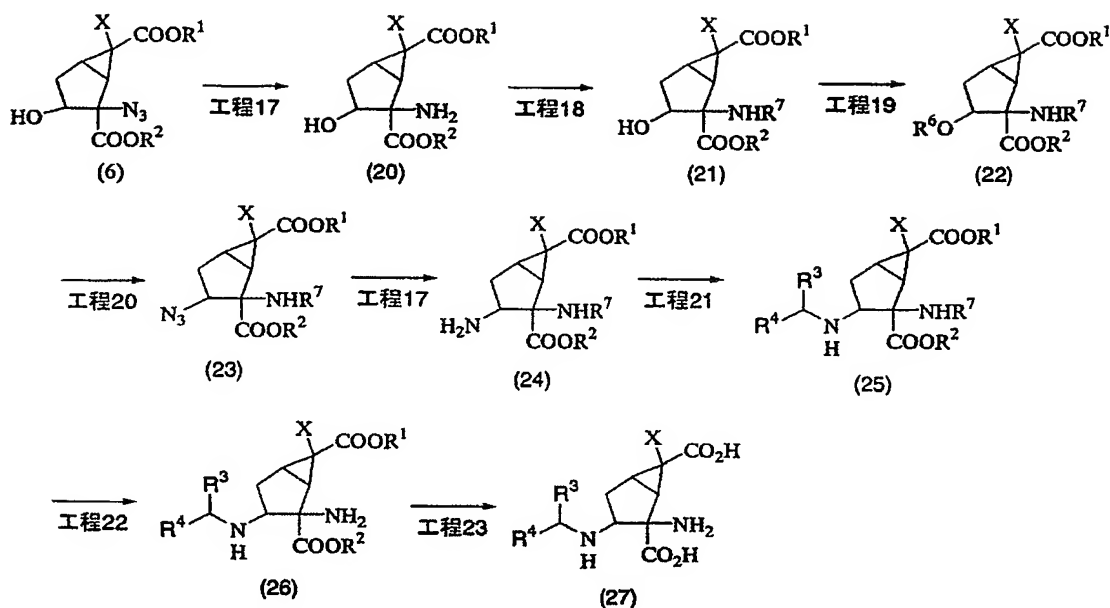
工程16: R¹及びR²の少なくとも一方が水素原子以外の化合物(18)の式COOR¹及びCOOR²で示される部分を工程13と同様の手法で加水分解することによって本発明化合物である化合物(19)に導くことができる。

式[I]中、Xが水素原子又はフッ素原子、Yが式NHCHR³R⁴、又は式N(CR³R⁴)₂の場合は、合成中間体(6)より、下記に示す工程17、18、19、20、21、22及び23によって、本発明化合物である化合物(26)、(27)、(29)及び(30)に導くことができる。

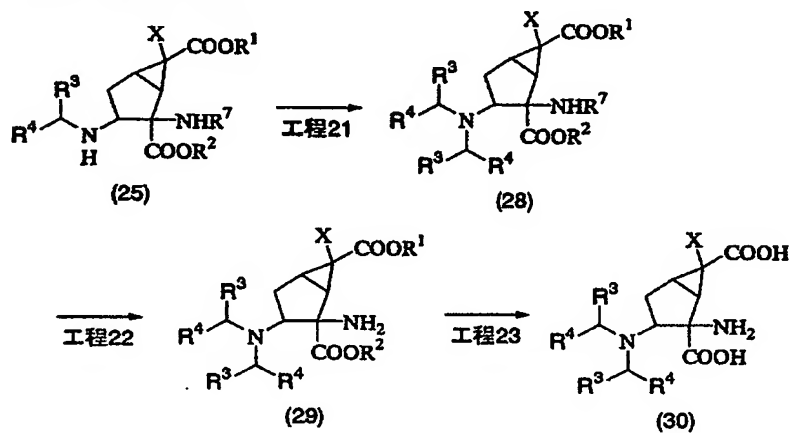
【0052】

【化 9】

$X = H, F, Y = NHCH^3R^4$



$X = H, F, Y = N(CH^3R^4)_2$



【0053】

工程17: 化合物(6)及び(23)は、工程12と同様の手法にてアジド基を還元することによって、それぞれ化合物(20)及び(24)に導くことができる。

【0054】

工程18: 化合物(20)のアミノ基を、一般的なアミノ基の保護反応によって(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) 化合物(21)に導くことができる。

【0055】

工程 19: R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物 (21) の水酸基を、工程 6 と同様の手法にてアルキル及びアリールスルホニル化することによって、化合物 (22) に導くことができる。

【0056】

工程 20: 化合物 (22) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることによって化合物 (23) に導くことができる。

【0057】

工程 21: 化合物 (24) 及び (25) の式 NH_2 及び式 R^3R^4CHNH で示されるアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*tert*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *tert*-ブトキシド等の塩基の存在下または非存在下、式 R^3R^4CHZ で表される化合物と反応させることにより、それぞれ化合物 (25) 及び (28) に導くことができる。ここで Z は脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。さらに、化合物 (24) 及び (25) は、例えば、

ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノトリヒドロホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、式 R^3COR^4 で表される化合物と反応させる Borch 反応 (A. F. Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990) 参照) にて、還元的なアミノ化によりそれぞれ化合物 (25) 及び (28) へと導くこともできる。

【0058】

工程 22: 化合物 (25) 及び化合物 (28) のアミノ基の保護基 R^7 を一般的な脱保護反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて脱保護しアミノ基へと変換し、それぞれ本発明化合物である化合物 (26) および (29) に導くことができる。

【0059】

工程 23: R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (26) 及び (29) の式 $COOR^1$ 及び $COOR^2$ で示される部分を工程 13 と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物である化合物 (27) 及び (30) に導くことができる。

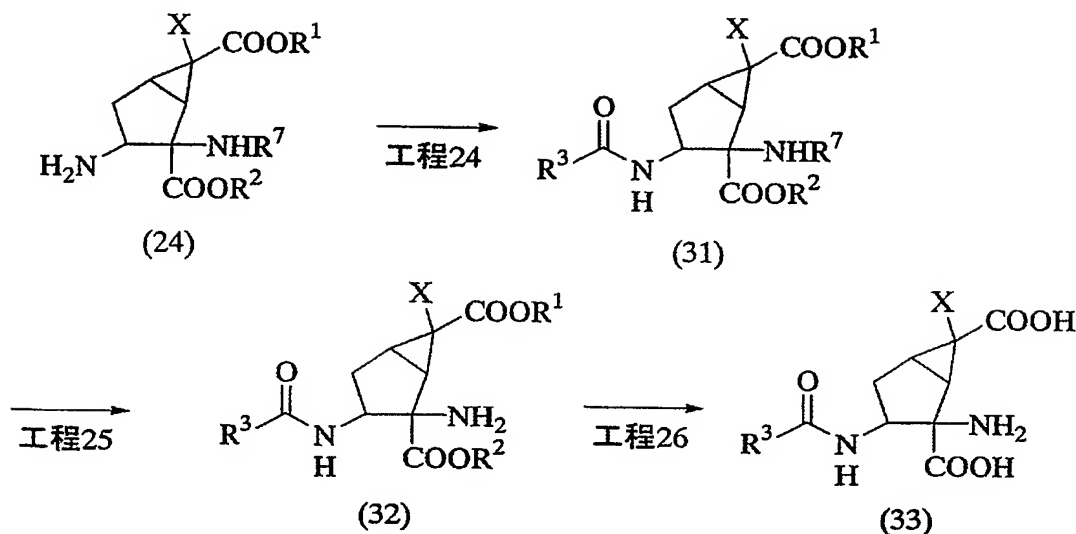
【0060】

式 [I] 中、X が水素原子又はフッ素原子、Y が式 $NHCO R^3$ の場合は、化合物 (24) より、下記に示す工程 24、25 及び 26 によって、本発明化合物である化合物 (32) 及び (33) に導くことができる。

【0061】

【化 10】

$X = H, F, Y = \text{NHCOR}^3$



【0062】

工程 24: 化合物 (24) の 3 位のアミノ基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 $ZCOR^5$ 又は式 $R^5COOCOR^5$ で表わされる化合物と反応させると化合物 (31) に導くことができる。ここで Z は脱離基であり例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。または、 R^3 が水素原子の場合は、一般的なホルミル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) によって、化合物 (31) に導くことができる。

【0063】

工程 25: 化合物 (31) は、工程 22 と同様の手法による式 NHR^7 の脱保護反

応にて、本発明化合物である化合物(32)に導くことができる。

【0064】

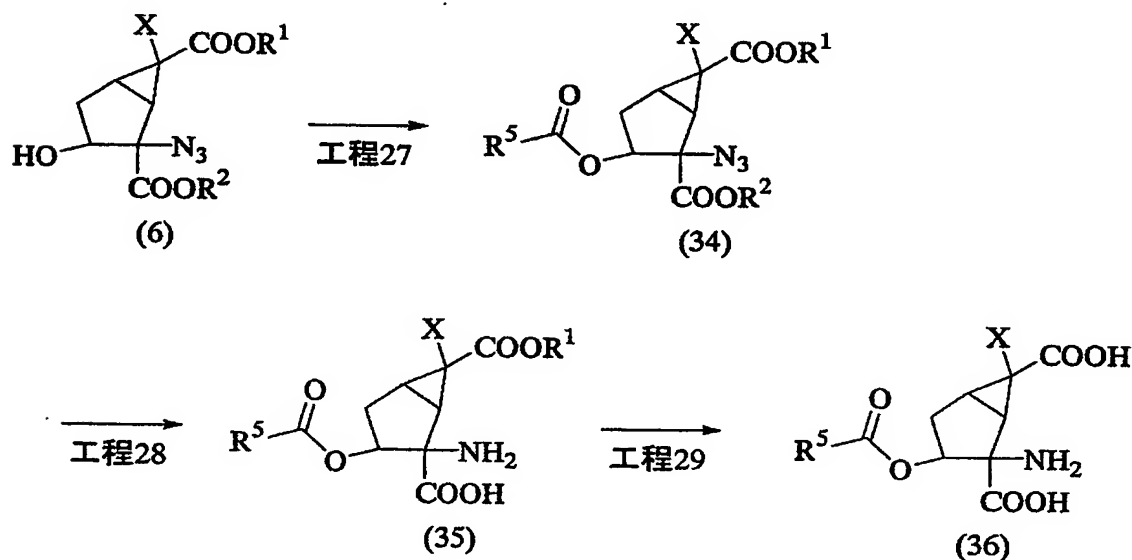
工程26: R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物(32)は、工程13と同様の手法によって式 $COOR^1$ 及び $COOR^2$ の加水分解反応にて、本発明化合物である化合物(33)に導くことができる。

式[I]中、Xが水素原子又はフッ素原子、Yが式 $OCOR^5$ の場合は、 R^2 がベンジル基である合成中間体(6)より、下記の工程27、28及び29によって、本発明化合物(35)及び(36)に導くことができる。

【0065】

【化11】

$X = H, F, Y = OCOR^5, R^2 = Bn$



【0066】

工程27: R^1 が水素原子ではなく、 R^2 がベンジル基である化合物(6)の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、

ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 $ZCOR^5$ 又は式 $R^5COOCOR^5$ で表わされる化合物と反応させると化合物(34)に導くことができる。ここでZは脱離基であり例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

【0067】

工程28: 化合物(34)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照) によって得られるアミノ体を、さらに、例えばエタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し本発明化合物である化合物(35)へ導くことができる。また、化合物(34)は、例えばエタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって本発明化合物である化合物(35)へ直接導くこともできる。

【0068】

工程29: 化合物(35)は、工程13と同様の手法によって、本発明化合物(36)に導くことができる。

【0069】

また、本発明化合物であるモノエステル誘導体(38)は、下記の工程30によって、 R^1 及び R^2 が水素原子である本発明化合物(37)より導くことができ

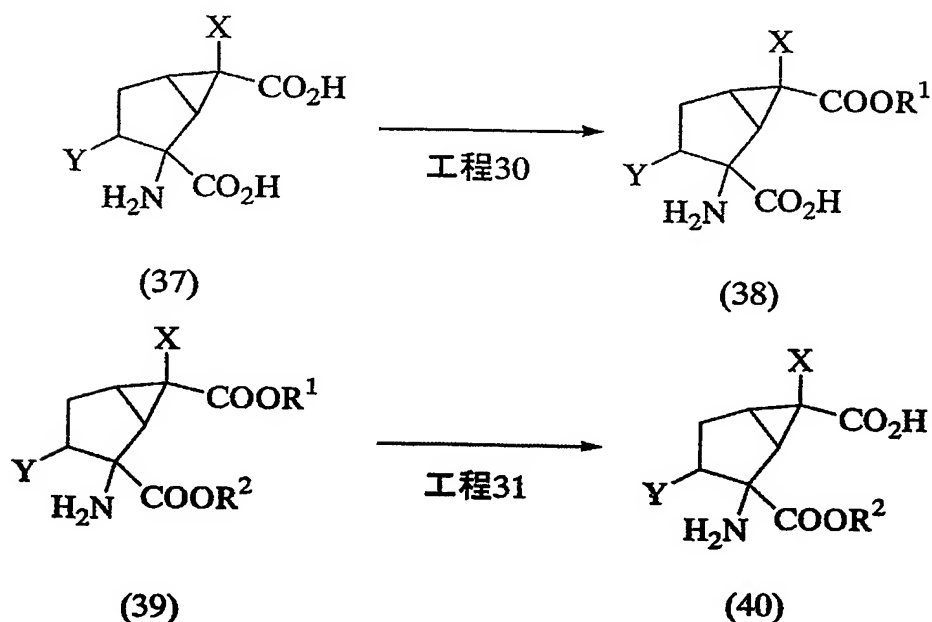
る。

【0070】

さらに、モノエステル誘導体である本発明化合物(40)は、下記の工程31によって、 R^1 及び R^2 が水素原子以外の化合物(39)より導くことができる。

【0071】

【化12】



【0072】

工程30：化合物(37)の6位炭素上のカルボン酸部を、一般的なエステル化反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にて、エステル化することにより、本発明化合物である化合物(38)に導くことができる。

【0073】

工程31： R^1 、 R^2 が水素原子以外の化合物(39)の式 COOR^1 で示される部分を、短時間又は低温で、一般的な加水分解反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物(40)に導くことができる。

【0074】

本発明において、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を

有する化合物とは、mGluR2及びmGluR3のそれぞれを発現させた細胞を使用し、「Mol. Pharmacol., 53, 228-233, 1998」に掲載されている方法に従い、受容体結合実験において濃度依存的な抑制作用を示し、mGluR2/R3に対する親和性においてグルタミン酸と同等以上の親和性を示し、さらに、GTP γ S結合により測定したとき、グルタミン酸誘発GTP γ S結合に拮抗する化合物をいう。または、cAMP量をcAMP測定キットにより測定したとき、グルタミン酸のフォルスコリン刺激cAMP増加抑制作用に拮抗する化合物をいう。

【0075】

本発明化合物は1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤と組み合わされて医薬的製剤とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

【0076】

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

【0077】

本発明の化合物は成人患者に対して0.01~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である

【0078】

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0079】

(参考例1)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステルの合成

(1) -63~-54℃に保ちながらヘキサメチルジシラザン137mLのテトラヒドロフラン700mL溶液に、2.66M n-ブチルリチウムヘキサン溶液245mLを滴下し、1時間攪拌した。この溶液に(1R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル101gのテトラヒドロフラン340mL溶液を-63℃~-52℃に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)213gのテトラヒドロフラン700mL溶液を、-63~-45℃で加えた。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに2.5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=30:1~20:1~5:1)にて精製した。得られた(1R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホンオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-エン-6-カルボン酸エチルエステル175gをN, N-ジメチルホルムアミド875mL、及びエタノール875mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン95.1mL、トリフェニルホスフィン8.65g、及び酢酸パラジウム3.70gを加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて5.5時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を添加し、ジエチルエーテルにて6回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で4回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナ

トリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝30：1～20：1～10：1）にて精製し、（1R, 5R, 6R）-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 92.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.31(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.33(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.37-2.51(m, 1H), 2.65-2.81(m, 1H), 2.88-3.04(m, 1H), 3.10(dd, $J=7.5$, 2.6 Hz, 1H), 4.12-4.40(m, 4H), 6.77-6.79(m, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z ; 265 ($M+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +158.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.5$)

【0080】

(2) アセトニトリル 1.76 L、及び水 680 mL に溶解した（1R, 5R, 6R）-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 92.4 g に 50% N-メチルモルホリン N-オキシド水溶液 160 mL 及び 4% 酸化オスミウム (VIII) 水溶液 121 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に亜硫酸ナトリウムを加え、室温にて 30 分間攪拌した後、セライト濾過を行った。濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1～1：1）にて精製し、（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 95.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.31(t, $J=7.3$ Hz, 6H), 2.03-2.34(m, 3H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.70(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.09(s, 1H), 4.18-4.47(m, 5H).

MS(ESI) (Nega) m/z ; 275 ($M-\text{H}$) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -69.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

【0081】

(3) 氷冷下、（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-6-フルオロ-2, 3-ジ

ヒドロキシビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 95. 4 g のジクロロメタン 1. 24 L 溶液にトリエチルアミン 106 mL を加え、塩化チオニル 37. 6 mL を滴下した後、30 分間攪拌した。反応溶液を水で 2 回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を四塩化炭素 640 mL、アセトニトリル 640 mL 及び水 760 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 96. 0 g 及び三塩化ルテニウム水和物 655 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。セライト濾過を行った後、濾液を分液し、水層をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1）にて精製し、(1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR) -1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ⁶-チアシクロプロパ [a] ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 g を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H) 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.52-2.94 (m, 4H), 4.23-4.47 (m, 4H), 5.40-5.53 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 361 (M+Na)⁺

[α]_D²⁸ = +18.3° (CHCl₃, c=1.0)

【0082】

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 1. 10 L 及び水 110 mL に溶解した (1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR) -1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ⁶-チアシクロプロパ [a] ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 g にアジ化ナトリウム 37. 7 g を加え、50℃にて 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル 6. 48 L 及び水 177 mL に溶解した後、20% (V/V) 硫酸 516 mL を加え、室温にて 34 時間攪拌した。反応液を分液した後、有機層を飽和食塩水にて 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウ

ゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 88.5 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.33(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.38(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.18-2.61(m, 5H), 4.21-4.48(m, 5H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 324 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{22} = -48.7^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.0$)

【0083】

(実施例1)

(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステルの合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 20 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 120 mg に、 -75°C にてピリジン 48 μL とジクロロメタン 0.4 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 78 μL を滴下した後、氷冷下 1.5 時間攪拌した。 -75°C にて、ピリジン 24 μL とジクロロメタン 0.2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 39 μL を滴下した後、氷冷下 25 分間攪拌した。エーテル 10 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホンオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 166 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.35(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.38(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.35-2.50(m, 2H), 2.62-2.86(m, 2H), 4.31(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.27-4.55(m, 2H), 4.94-5.10(m, 1H).

MS(FAB) (Pos)m/z; 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$[\alpha]_D^{26} = -31.2^\circ$ (CHCl₃, c=0.4)

【0084】

(2) N, N-ジメチルホルムアミド 6.9 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 701 mg に亜硝酸カリウム 688 mg、18-クラウン-6 428 mg を加えた後、窒素雰囲気下、室温にて 1.5 日攪拌後、更に 45℃にて 3.5 日攪拌した。水を添加後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2, 6-ジエチルエステル 388 mg を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.16 (dd, J=2.9 Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.44 (dd, J=3.1, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=12.3, 16.0 Hz, 1H), 2.80-2.99 (m, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.48-4.64 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 324 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{25} = +6.4^\circ$ (CHCl₃, c=1.0)

【0085】

(実施例 2)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 6.1 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3.1

． 0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 364 mg 及びピリジン 0.21 mL に、 -77°C ～ -69°C にてジクロロメタン 1.2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.36 mL を滴下した。 -77°C にて30分間攪拌した後、氷冷下30分間攪拌した。ジエチルエーテル 30 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝5：1）にて精製し、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 487 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.26-2.63 (m, 3H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 4H), 5.57 (dd, $J=9.0$, 2.9 Hz, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 456 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -41.4^{\circ}$ (CHCl_3 , $c=1.1$)

【0086】

（2）窒素雰囲気下、エタノール 18 mL に溶解したナトリウム 308 mg に、室温にて、3,4-ジクロロベンジルメルカプタン 2.59 g を加え、5分間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣にジメチルスルホキシド 64 mL を加え、室温にてジメチルスルホキシド 6.4 mL に溶解した（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.23 g 加え、10分間攪拌した。ジエチルエーテル 250 mL を加え、上層と下層を分離した。下層をジエチルエーテルにて2回抽出した。有機層を合わせて、冷却した1規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝10：1～5：1）にて精製し、（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-3-（3,4-ジクロロベンジルスルファニル）-6-フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステ

ル 3. 35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.34(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.38(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.20-2.49(m, 4H), 2.99-3.13(m, 1H), 3.68(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.84(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.22-4.51(m, 4H), 7.16(dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.34-7.46(m, 2H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 498 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{24} = +129.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0087】

(3) テトラヒドロフラン 100 mL、及び水 10 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 3. 35 g に 1M トリメチルホスフィン / テトラヒドロフラン 溶液 7. 7 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル 200 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加えた後、室温で 1. 5 時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、シリカゲル [ワコウゲル C 200 (和光純薬製)] を加えた。減圧下濃縮し、室温で 18 時間放置した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 2. 78 g を得た。

【0088】

(4) テトラヒドロフラン 0. 8 mL、及び水 0. 4 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 41 mg に水酸化リチウム水和物 12 mg を加え、室温にて 5. 5 日間攪拌した。氷浴中、1 規定塩酸を用い pH = 3 に調整した。水 30 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X

8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 25 mg を得た。

【0089】

(実施例3)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ドライアイス-アセトン浴中、ジクロロメタン 1.46 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 73 mg に、3-クロロ過安息香酸 32 mg を加え、1時間攪拌した。氷浴中、3.5時間攪拌した後、室温にて11時間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴中、更に3-クロロ過安息香酸 15 mg を加え、1時間攪拌した後、氷浴中、4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 ~ 2:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 63 mg、及び (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 12 mg を得た。

【0090】

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフィニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.33 (dd, $J=14.1, 8.4$ Hz, 1H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.80-2.97 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.79 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.25-4.43 (m, 4H), 7.17 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 514 ($M+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +36.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0091】

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフォニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.53 (dd, $J=11.2, 8.1$ Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 6H), 7.28 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 530 ($M+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +7.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.7$)

【0092】

(2) 実施例 2 の (3) と同様にして、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフィニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 61 mg より、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフィニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 41 mg を得た。

【0093】

(3) 実施例 2 の (4) と同様にして、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフィニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 38

mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 17 mgを得た。

【0094】

(実施例4)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、及び (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

実施例2の(3)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 190 mgから (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 169 mgを得た。

【0095】

(2) (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 108 mgを60%硫酸 (W/V%) 1.08 mL中、130℃にて3日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。室温にて1時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、30%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 76 mgを得た。

【0096】

(実施例5)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアミノ-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアミノ-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタン-スルホニルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 250 mg に、アジ化ナトリウム 56 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。ジエチルエーテル 100 mL を反応溶液に加え、このエーテル溶液を水 25 mL で 4 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアジド-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 175 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.25-2.57 (m, 4H), 3.94-4.04 (m, 1H), 4.24-4.45 (m, 4H).

MS (ESI) (POS) m/z : 349 ($M+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +32.7^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.59$)

【0097】

酢酸 15 mL と水 5 mL の混合溶媒に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアジド-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 170 mg に、10% パラジウム炭素 25 mg を加え、水素雰囲気下室温で 24 時間攪拌した。セイライトろ過後、50℃ で減圧下溶媒を留去し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアミノ-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 42 mg を得た。

【0098】

実施例 2 の (4) と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3

ージアミノー6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 42 mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2, 3-ジアミノー6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 14 mg を得た。

【0099】

(実施例 6)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) テトラヒドロフラン 7. 0 mL、及び水 0. 7 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 245 mg に 1M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 0. 89 mL を加え、室温にて 12 時間攪拌した。ジエチルエーテル 14 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。分液後、水層をクロロホルムにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: クロロホルム-エタノール = 50: 1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 163 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.32 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.41 (dd, $J=8.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 4.10-4.41 (m, 5H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 276 ($M+H$) $^+$

$[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.5$)

【0100】

(2) テトラヒドロフラン 0. 8 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6

R) -2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 160 mg に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.8 mL、及びジ-*t*-ブチルジカルボネート 152 mg を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2:1）にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 214 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.20-2.48 (m, 3H), 2.77-2.98 (m, 2H), 4.07-4.48 (m, 5H), 5.57 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos) m/z ; 398 ($M+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -14.0$ (CHCl_3 , $c=0.9$)

【0101】

(3) 実施例2の(1)と同様にして(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.47 g より、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.65 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.25-1.41 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 1H), 4.14-4.47 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H).

MS(ESI) (Nega) m/z ; 506 ($M-\text{H}$) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +79.8^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0102】

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 16.3 mL に溶解した(1R, 2R, 3

S, 5 R, 6 R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1. 63 g にアジ化ナトリウム 313 mg を加えた後、室温にて 1 時間、35℃にて 20 時間攪拌した。更に、アジ化ナトリウム 104 mg を加えた後、35℃にて 18 時間攪拌した。ジエチルエーテル 50 mL にて希釈した後、水で 2 回、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン - 酢酸エチル = 5 : 1）にて精製し、（1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R） - 3 - アジド - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 775 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.21-2.56 (m, 3H), 2.92 (dd, $J=7.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.01 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 423 (M+Na)

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +0.79^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

【0103】

(5) 実施例 6 の (1) と同様にして (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 3 - アジド - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 725 mg より、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 3 - アミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 553 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.06-2.27 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.28-3.47 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.05 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 397 (M+Na)+

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -14.2^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

【0104】

(6) 氷冷下、クロロホルム 0.88 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 3 - アミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2,6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 175 mg に、ピリジン 42 μ L、及び 3,4 - ジクロロベンジルブロミド 123 mg を加えた後、室温にて 3 日間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて 5 回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: クロロホルム - エタノール = 100:1 ~ 50:1、引き続き、ヘキサン - 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3,4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2,6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 98 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.23-1.34 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.43 (dd, $J=13.0$, 7.3 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 3.71 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.12-4.39 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=8.1$, 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H).

MS (ESI) (Nega) m/z ; 531 (M-H) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -15.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0105】

(7) 氷冷下、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3,4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2,6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mg に、4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 2.8 mL を加え、6 時間攪拌した後、室温にて 18 時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した後、分液を行った。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3,4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキ

サン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

【0106】

(8) 実施例 2 の (4) と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 17 mg を得た。

【0107】

(実験例 7)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- [N, N- (3, 4-ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- [N, N- (3, 4-ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) N, N-ジメチルホルムアミド 1.36 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 136 mg に炭酸カリウム 71 mg 及び、ヨウ化メチル 64 μ L を加え、室温にて 3 日間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサ-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- [N, N- (3, 4-ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 126 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.28(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.29(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.43(s, 9H), 2.11(s, 3H), 2.16-2.58(m, 3H), 2.80-3.07(m, 2H), 3.29(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.78(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.05-4.43(m, 4H), 4.86(s, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.31-7.41(m, 2H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

【0108】

(2) 実施例6の(7)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル124mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル96mgを得た。

【0109】

(3) 実施例2の(4)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[(3, 4-ジクロロベンジル)-メチルアミノ]-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル94mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸62mgを得た。

【0110】

(実験例8)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) クロロホルム0.17mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)

—3—アミノ—2—*t*—ブトキシカルボニルアミノ—6—フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン—2, 6—ジカルボン酸 ジエチルエステル 17 mg に、ピリジン 7. 3 μ L、及び 3, 4—ジクロロベンゾイル クロリド 14 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200（和光純薬製）、展開溶媒：クロロホルム—エタノール = 100 : 1）にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)—2—*t*—ブトキシカルボニルアミノ—3—(3, 4—ジクロロベンゾイルアミノ)—6—フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン—2, 6—ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.21–2.64 (m, 3H), 2.82–2.91 (m, 1H), 4.07–4.37 (m, 4H), 4.58–4.75 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.39–6.50 (m, 1H), 7.46–7.57 (m, 2H), 7.80–7.85 (m, 1H).

MS(ESI) (Nega) m/z ; 545 (M-H) $^-$

$[\alpha]_D^{23} = +12.1$ (CDCl_3 , $c=0.9$)

【0111】

(2) 実施例 6 の (7) と同様に、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)—2—*t*—ブトキシカルボニルアミノ—3—(3, 4—ジクロロベンゾイルアミノ)—6—フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン—2, 6—ジカルボン酸 ジエチルエステル 107 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)—2—アミノ—3—(3, 4—ジクロロベンゾイルアミノ)—6—フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン—2, 6—ジカルボン酸 ジエチルエステル 85 mg を得た。

【0112】

(3) 実施例 2 の (4) と同様に、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)—2—アミノ—3—(3, 4—ジクロロベンゾイルアミノ)—6—フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン—2, 6—ジカルボン酸 ジエチルエステル 48 mg より、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)—2—アミノ—3—(3, 4—ジクロロベンゾイルアミノ)—6—フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン—2, 6—ジカルボン酸 24 mg を得た。

【0113】

(実施例9)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ピリジン 3. 7 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 202 mg に塩化3, 4-ジクロロベンゾイル 234 mg を加え、窒素雰囲気下、室温で28時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル 1.00 mL を加え、この酢酸エチル溶液を飽和硫酸銅水溶液および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10: 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 298 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.35 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.35-2.55 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 4.31 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.24-5.46 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 6H), 7.90-8.20 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 558 ($M+\text{Na}$) $^+$

【0114】

(2) 実施例2の(3)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 298 mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステ

ル 218 mg を得た。

【0115】

(3) エタノール 10 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - ジエチルエステル 218 mg に、5%パラジウム炭素 15 mg を加え水素雰囲気下、室温で 50 分間攪拌した。セライトを用いてパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた固体をテトラヒドロフラン 2 mL と水 1 mL の混合溶媒に溶解した。この溶液に、氷冷下、水酸化リチウム 1 水和物 10 mg を加え 30 分間攪拌した。氷冷下、1 規定塩酸 0.5 mL を加え、水で 50 mL に希釈した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 25 mg を得た。

【0116】

(実施例 10)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - ベンジルエステルの合成

(1) ベンジルアルコール 0.3 mL に懸濁させた (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 26 mg に、氷冷下、塩化チオニル 19 μ L を加えた後、50℃で 3.5 時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧下濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー (ワコーゲル 50C18 (和光純薬): 展開溶媒 水 ~ 70%アセトニトリル水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - ベンジルエステル 5 mg を得た。

【0117】

(実施例11)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-エチルエステルの合成

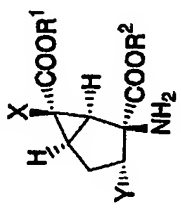
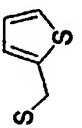
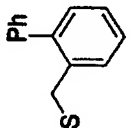
テトラヒドロフラン 3. 5 mL及び水 1. 7 mLの混合溶媒に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 150 mg に、氷冷下、水酸化リチウム 1水和物 17 mg を加え 30 分間攪拌した。氷冷下、1 規定塩酸にて pH2 の酸性とした後、水で 30 mL に希釈し 30 分間攪拌した。この希釈溶液をイオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、30% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-エチルエステル 73 mg を得た。

【0118】

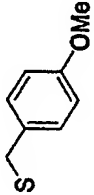
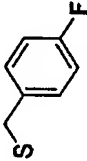
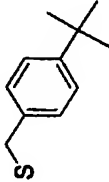
以下、実施例 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 及び 11 に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造および物性データを表 1 に示す。

【0119】

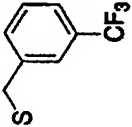
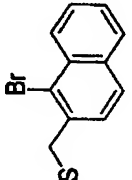
【表 1】

<div></div>									
化合物番号	X	R1	R2	Y	NMR	MS	比旋光度	m. p. (°C)	実施例
1	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.16 - 2.32 (m, 2 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 6.97 - 7.10 (m, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H)	ESI (Nega) 330 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{25}$ +38.7 (C = 0.35 1N NaOH)	>230	2
2	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.08 - 2.35 (m, 4 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 3.78 - 4.01 (m, 2 H) 7.26 - 7.62 (m, 9 H)	ESI (Nega) 400 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{24}$ +49.3 (C = 0.21 1N NaOH)	>230	2

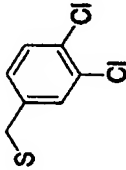
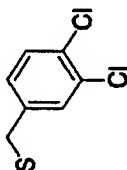
【表2】表1の続き

3	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.16 - 2.42 (m, 4H) 3.03 - 3.13 (m, 1H) 3.77 - 3.87 (m, 5H) 7.00 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.35 (d, J=8.7 Hz, 2H)	ESI (Nega) 354 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{26}$ +31.0 (C = 0.48 1N NaOH)	>240	2
4	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.13 - 2.54 (m, 4H) 2.97 - 3.19 (m, 1H) 3.84 (s, 2H) 7.03 - 7.29 (m, 2H) 7.33 - 7.55 (m, 2H)	ESI (Nega) 342 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{25}$ +25.4 (C = 0.20 1N NaOH)	>243	2
5	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 1.31 (s, 9H) 2.20 - 2.47 (m, 4H) 3.06 - 3.20 (m, 1H) 3.83 (s, 2H) 7.32 - 7.40 (m, 2H) 7.46 - 7.56 (m, 2H)	ESI (Nega) 380 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{26}$ -1.14 (C = 0.63 1N NaOH)	>271	2

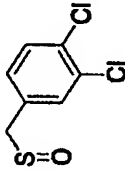
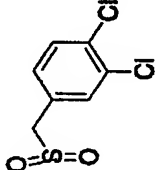
【表 3】表 1 の続き

6	F	H	H		<p>(300 MHz, D₂O, TMS) 2.16 - 2.47 (m, 4 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.89 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.94 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.78 (m, 4 H)</p>	ESI (Nega) 392 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{24}$ +38.9 (C = 0.36 1N NaOH)	>271	2
7	F	H	H		<p>(300 MHz, D₂O, TMS) 2.11 - 2.43 (m, 4 H) 3.23 - 3.36 (m, 1 H) 4.20 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H) 4.26 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.75 (m, 3 H) 7.94 (t, $J=7.8$ Hz, 2 H) 8.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)</p>	ESI (Nega) 452 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{27}$ +53.6 (C = 0.20 1N NaOH)	>280	2

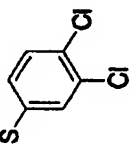
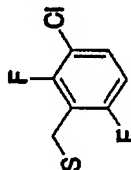
【表 4】 表 1 の続き

8	H	H	H		(500 MHz, D ₂ O, TMS) 1.60 (dd, J = 3.1, 3.1 Hz) 1.93 - 1.96 (m, 1 H) 2.03 - 2.05 (m, 1 H) 2.15 - 2.19 (m, 2 H) 2.69 (dd, J = 8.5, 9.7 Hz, 1 H) 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1 H) 3.81 (d, J = 14.0 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H) 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) - 374 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{28}$ +22.0 (C = 0.033 1N NaOH)	>289	2
9	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.17 - 2.48 (m, 4 H) 3.04 - 3.13 (m, 1 H) 3.80 (d, J = 14.9 Hz, 1 H) 3.85 (d, J = 14.9 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H)	ESI (Nega) - 392 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{30}$ +47.5 (C = 0.41 1N NaOH)	>220	2

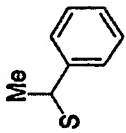
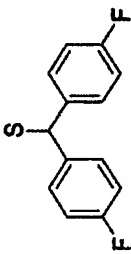
【表5】表1の続き

10	F	H	H		<p>(300 MHz, D₂O, TMS) 2.16 - 2.29 (m, 1 H) 2.44 - 2.49 (m, 1 H) 2.77 - 2.88 (m, 2 H) 3.44 - 3.53 (m, 1 H) 4.05 (d, J=13.1 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=13.1 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1 H).</p>	ESI (Nega) 408 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{25}$ +79.7 (C=0.30 1N NaOH)	>160	3
11	F	H	H		<p>(300 MHz, D₂O, TMS) 2.33 - 2.45 (m, 3 H) 2.82 - 2.94 (m, 1 H) 3.98 (dd, J=10.1, 9.48 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=15.2 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=15.3 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H)</p>	ESI (Nega) 424 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{28}$ -5.1 (C =0.72 1N NaOH)	>230	4

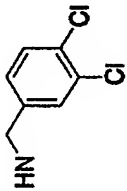
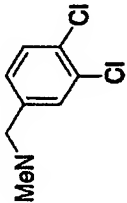
【表6】表1の続き

12	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.24 - 2.55 (m, 2H) 2.57 - 2.94 (m, 2H) 3.51 - 3.72 (m, 1H) 7.34 - 7.60 (m, 2H) 7.64 - 7.80 (m, 1H)	ESI (Nega) 378 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{25}$ +62.0 (C = 0.26 1N NaOH)	>235	2
13	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.09 - 2.62 (m, 4H) 3.11 - 3.40 (m, 1H) 3.79 - 4.11 (m, 2H) 6.87 - 7.23 (m, 1H) 7.32 - 7.61 (m, 1H)	ESI (Nega) 394 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{24}$ +66.9 (C = 0.23 1N NaOH)	>234	2
14	F	H	H	SPr	(300 MHz, D ₂ O, TMS) 0.79 - 1.00 (m, 3H) 1.20 - 1.67 (m, 4H) 2.22 - 0.81 (m, 6H) 3.08 - 3.30 (m, 1H)	ESI (Nega) 290 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{24}$ -5.42 (C = 0.12 1N NaOH)	>261	2

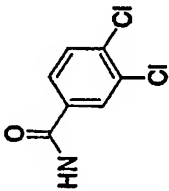
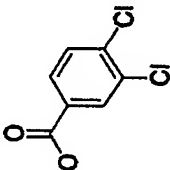
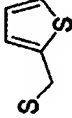
【表 7】 表 1 の続き

15	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSF) 1.48 - 1.62 (m, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.05 - 2.32 (m, 2 H) 2.43 - 2.71 (m, 1 H) 2.83 - 3.03 (m, 1 H) 4.04 - 4.24 (m, 1 H) 7.27 - 7.52 (m, 5 H)	ESI (Nega) 338 (M-H) ⁻	-	>307	2
16	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSF) 2.06 - 2.60 (m, 4 H) 2.91 - 3.08 (m, 1 H) 5.43 (s, 1 H) 6.99 - 7.25 (m, 4 H) 7.39 - 7.65 (m, 4 H)	ESI (Nega) 436 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{24} +15.4$ (C = 0.36 1N NaOH)	>243	2
17	F	H	H	NH ₂	(300 MHz, D ₂ O, TMSF) 2.33 - 2.79 (m, 4 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H)	ESI (Pos) 241 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{28} -39.3$ (C = 0.14 1N NaOH)	>256	5

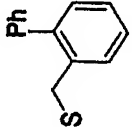
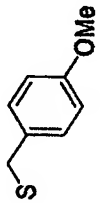
【表8】表1の続き

18	F	H	H		<p>(300 MHz, D₂O, TMS) 2.31 - 2.77 (m, 4H) 3.59 - 3.74 (m, 1H) 4.06 (d, J=13.5 Hz, 1H) 4.15 (d, J=13.5 Hz, 1H) 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.58 - 7.64 (m, 2H)</p>	ESI (Nega) 375 (M-H) ⁻	[α] _D ²⁷ -14.6 (C = 0.29 1N NaOH)	>190	6
19	F	H	H		<p>(300 MHz, D₂O, TMS) 2.31 - 2.41 (m, 1H) 2.45 - 2.53 (m, 1H) 2.64 (s, 3H) 2.73 - 2.82 (m, 2H) 3.72-3.82 (m, 1H) 4.01 (d, J=13.4 Hz, 1H) 4.27 (d, J=13.4 Hz, 1H) 7.35 - 7.41 (m, 1H) 7.61 - 7.69 (m, 2H)</p>	ESI (Nega) 389 (M-H) ⁻	[α] _D ²⁴ -35.2 (C = 0.51 1N NaOH)	>164	7

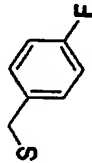
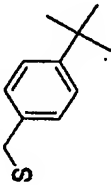
【表9】表1の続き

20	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.33 - 2.42 (m, 2H) 2.57 - 2.67 (m, 2H) 4.46 - 4.55 (m, 1H) 7.58 - 7.68 (m, 2H) 7.87 - 7.90 (m, 1H)	ESI (Neg), 389 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{28}$ +6.0 (C = 0.34 IN NaOH)	>210	8
21	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMS) 2.40 - 2.45 (m, 2H) 2.71 - 2.77 (m, 2H) 5.28 - 5.36 (m, 1H) 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H) 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H) 8.16 (s, 1H)	ESI (Neg), 390 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{28}$ +9.2 (C = 0.23 MeOH)	>270	9
22	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.30 (t, J=7.5 Hz, 3H) 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H) 2.04 - 2.45 (m, 4H) 2.87 - 3.03 (m, 1H) 3.93 (d, J=14.5 Hz, 1H) 4.14 (d, J=14.5 Hz, 1H) 4.14 - 4.39 (m, 4H) 6.86 - 6.95 (m, 2H) 7.19 (dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1H)	ESI (Pos), 410 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{22}$ +80.88 (C = 0.61 CHCl ₃)	oil	2

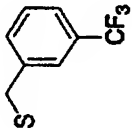
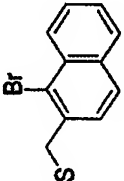
【表 10】 表 1 の続き

23	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl_3 , TMS) 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.00 - 2.36 (m, 4 H) 2.68 - 2.84 (m, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 4.14 - 4.36 (m, 4 H) 7.18 - 7.51 (m, 9 H)	ESI (Pos), 480 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{22}$ +46.6 (C = 0.32 CHCl_3)	oil	2
24	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl_3 , TMS) 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 2.21 - 2.40 (m, 3 H) 2.77 - 2.95 (m, 1 H) 3.72 - 3.83 (m, 5 H) 4.16 - 4.39 (m, 4 H) 6.79 - 6.87 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H)	ESI (Pos), 434 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{24}$ +71.1 (C = 0.18 CHCl_3)	oil	2

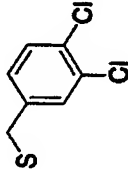
【表11】表1の続き

25	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.22 - 1.44 (m, 6 H) 2.02 - 2.19 (m, 1 H) 2.20 - 2.43 (m, 3 H) 2.79 - 2.98 (m, 1 H) 3.69 - 3.93 (m, 2 H) 4.14 - 4.42 (m, 4 H) 6.93 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 - 7.37 (m, 2 H)</p>	ESI (Pos), 422 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁸ +59.3 (C = 0.44 CHCl ₃)	oil	2
26	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.20 - 1.42 (m, 15 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 2.20 - 2.43 (m, 3 H) 2.82 - 2.96 (m, 1 H) 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 4.15 - 4.41 (m, 4 H) 7.15 - 7.37 (m, 4 H)</p>	ESI (Pos), 460 (M+Na) ⁺	[α] _D ³⁰ +46.3 (C = 0.50 CHCl ₃)	oil	2

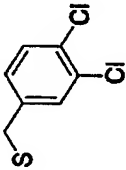
【表 12】 表 1 の続き

27	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.19 - 1.42 (m, 6 H) 2.02 - 2.43 (m, 4 H) 2.81 - 2.95 (m, 1 H) 3.83 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.96 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 4.07 - 4.41 (m, 4 H) 7.33 - 7.65 (m, 4 H)</p>	ESI (Pos), 450 (M+H) ⁺	[α] _D ²⁵ +77.3 (C = 0.27 CHCl ₃)	oil	2
28	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 2.21 - 2.44 (m, 3 H) 3.01 - 3.15 (m, 1 H) 4.05 - 4.40 (m, 6 H) 7.45 - 7.64 (m, 3 H) 7.78 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 8.30 (d, J=8.3 Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos), 532 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁸ +101.7 (C = 0.32 CHCl ₃)	oil	2

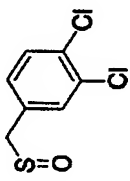
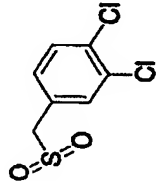
【表13】表1の続き

29	H	Et	Bn		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.24 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H) 1.77 (dd, <i>J</i> =2.3, 2.3 Hz, 1 H) 1.80-2.17 (m, 4 H) 2.46-2.55 (m, 1 H) 3.65 (d, <i>J</i> =13.6 Hz, 1 H) 3.82 (d, <i>J</i> =13.6 Hz, 1 H) 4.09 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.11-7.16 (m, 1 H) 7.33-7.44 (m, 7 H)	ESI (Pos), 516 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{28}$ +86.35 (C=0.23 CHCl ₃)	oil	2
----	---	----	----	---	--	---------------------------------------	---	-----	---

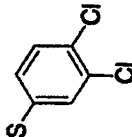
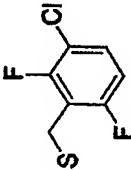
【表 1 4】表 1 の続き

30	F	Et	Et		(300 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.31 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H) 1.35 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H) 2.08 - 2.15 (m, 1 H) 2.24 - 2.40 (m, 3 H) 2.86 - 2.93 (m, 1 H) 3.73 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H) 3.88 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H) 4.21 - 4.37 (m, 4 H) 7.15 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.2 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 472 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{26}$ +94.4 (C = 0.25 CHCl ₃)	oil	2
----	---	----	----	---	--	---------------------------------------	--	-----	---

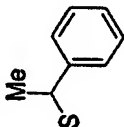
【表 15】 表 1 の続き

31	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.30 - 2.43 (m, 3 H) 2.78 - 3.12 (m, 2 H) 3.80 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 4.19 - 4.36 (m, 5 H) 7.17 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.2 Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos), 488 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁹ +59.1 (C = 0.32 CHCl ₃)	oil	3
22	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.28 - 2.42 (m, 3 H) 2.83 - 3.01 (m, 1 H) 3.41 - 3.53 (m, 1 H) 4.23 - 4.37 (m, 6 H) 7.28 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=1.8 Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos), 482 (M+H) ⁺	[α] _D ²⁹ +24.0 (C = 0.86 CHCl ₃)	oil	4

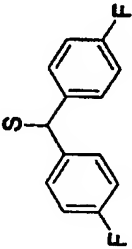
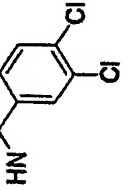
【表16】表1の続き

33	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.39 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.13 - 2.35 (m, 2 H) 2.43 - 2.74 (m, 2 H) 3.26 - 3.41 (m, 1 H) 4.18 - 4.46 (m, 4 H) 7.26 (s, 1 H) 7.32 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 7.60-7.61 (m, 1 H)</p>	ESI (Pos), 458 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁵ +71.2 (C=0.28 CHCl ₃)	oil	2
34	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 2.23 - 2.53 (m, 3 H) 2.96 - 3.12 (m, 1 H) 3.83 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.98 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 4.11 - 4.41 (m, 4 H) 6.77 - 6.93 (m, 1 H) 7.19 - 7.34 (m, 1 H)</p>	ESI (Pos), 474 (M+Na) ⁺	[α] _D ²² +81.8 (C=0.30 CHCl ₃)	oil	2

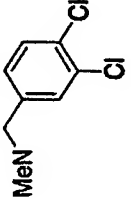
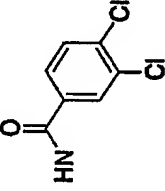
【表17】表1の続き

35	F	Et	Et	SPr	(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 0.89 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H) 1.19 - 1.61 (m, 10 H) 2.06 - 2.69 (m, 6 H) 2.83 - 3.03 (m, 1 H) 4.14 - 4.40 (m, 4 H)	ESI (Pos), 348 (M+H) ⁺	[α] _D ²⁵ +30.5 (C = 0.24 CHCl ₃)	oil	2
36	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.20-1.40 (m, 6 H) 1.49 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6/5 H) 1.57 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 9/5 H) 1.92 - 2.25 (m, 3 H) 2.40 - 2.78 (m, 2 H) 4.07 - 4.39 (m, 5 H) 7.14 - 7.38 (m, 5 H)	ESI (Pos), 418 (M+H) ⁺	-	oil	2

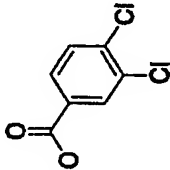
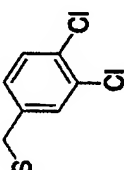
【表18】表1の続き

37	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.00 - 2.13 (m, 1 H) 2.19 - 2.36 (m, 3 H) 2.68 - 2.81 (m, 1 H) 4.14 - 4.40 (m, 4 H) 5.51 (s, 1 H) 6.90 - 7.08 (m, 4 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 7.36 - 7.48 (m, 2 H)</p>	ESI (Pos), 516 (M+H) ⁺	[α] _D ²⁸ +41.2 (C=0.31 CHCl ₃)	oil	2
38	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.34 (t, J=6.2 Hz, 3 H) 2.03 - 2.28 (m, 3 H) 2.35 - 2.51 (m, 1 H) 2.94 - 3.08 (m, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 4.16 - 4.40 (m, 4 H) 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H)</p>	ESI (Pos), 433 (M+H) ⁺	[α] _D ²⁴ -8.4° (C = 0.56 CHCl ₃)	oil	6

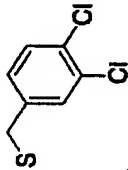
【表 19】 表 1 の続き

39	F	Et	Et		<p>(300 MHz, CDCl₃, TMS) 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.03 - 2.21 (m, 1 H) 2.23 - 2.60 (m, 3 H) 2.68 - 2.84 (m, 1 H) 3.22 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 4 H) 7.07 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 2 H)</p>	ESI (Pos), 447 (M+H) ⁺	$[\alpha]_D^{23}$ -24.9° (C = 0.84 CHCl ₃)	oil	7
40	F	Et	Et		<p>(200 MHz, CDCl₃, TMS) 1.30 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.09 - 2.43 (m, 3 H) 2.53 - 2.38 (m, 1 H) 4.19 - 4.38 (m, 4 H) 4.52 - 4.71 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H)</p>	ESI (Pos), 469 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{27}$ +8.3° (C = 0.93 CHCl ₃)	oil	8

【表20】表1の続き

41	F	Et	Bn		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H) 2.25-2.80 (m, 4H) 4.28 (q, J=7.3 Hz, 2H) 5.05-5.13 (m, 1H) 5.16 (d, J=12.3 Hz, 1H) 5.31 (d, J=12.3 Hz, 1H) 7.24-7.36 (m, 1H) 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.57 (dd, J=8.4, 2.20 Hz, 1H) 7.90 (d, J=2.2 Hz, 1H)	ESI (Pos), 532 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{22}$ +31.8 (C = 0.547 CHCl ₃)	oil	9
42	F	H	Et		(300 MHz, CD ₃ OD, TMS) 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H) 2.19-2.48 (m, 4H) 2.17-3.31 (m, 3H) 4.28-4.45 (m, 2H) 7.27 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.52 (s, 1H)	ESI (Nega) 420 (M-H) ⁻			10

【表 2 1】 表 1 の続き

43	F	<i>n</i> Bu	H		(300 MHz, CD ₃ OD, TMS) 0.94 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 2.23 - 2.62 (m, 4 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 3.76 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 3.96 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 H) 7.27 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 472 (M+Na) ⁺			1 1
----	---	-------------	---	---	---	--	--	--	-----

【0120】

(試験例1) 被検薬の代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞でのcAMP蓄積に及ぼす効果(拮抗作用)

代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地[1% proline, 50 units/mL penicillin, 50 µg/ml streptomycin, 2 mM L-glutamine (用時添加)]を用いて 1.26×10^4 cells/well/0.32 cm²/150 µlの割合で96穴プレートに播種し、37℃、5%CO₂下で2日間培養を行った。その後、L-glutamine free 培地に交換し、4時間後に上清を吸引除去し、150 µLのPBS (+) - IBMX (10 mM PBS (-), 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 1 mM IBMX) で洗浄し、100 µLの被検体(最終濃度0.3 nM~100 µM)を含有したPBS (+) - IBMXを添加して20分間、37℃、5%CO₂存在下でインキュベーションを行った。2 µLの500 µM forskolin (最終濃度10 µM)を添加して15分間、37℃で5%CO₂存在下インキュベーションを行い、forskolin刺激cAMP蓄積量に及ぼすグルタミン酸の抑制効果に対する被検薬の効果を検討した(コントロールは、化合物無添加の条件とする。(Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179 (1992))). 200 µLの氷冷エタノールを添付して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバポレーターで常温乾固、-20℃で保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社)を用いてcAMP量を定量した。各cAMP量からコントロールの値を差し引いた。10 µM forskolin刺激cAMP増加に対する30 µMグルタミン酸の抑制を50%拮抗する被検薬の濃度IC₅₀値を求めた。

【0121】

R¹及びR²が水素原子である本発明化合物[II]は、本試験例に記載の測定において、低いIC₅₀値を示した。

【0122】

(試験例2) 被検薬の代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞での[³H]MGS0008受容体結合試験に及ぼす効果

代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛

胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1 % proline, 50 units/ml penicillin, 50 μ g/mL streptomycin, 2 mM L-glutamine (用時添加)] で T-25 フラスコに播種し、37℃、5% CO₂ 下で培養を行った。コンフルエントの状態ですべての細胞を PBS (-) で2回洗浄してセルスクレーパーで細胞を剥離し、4℃、1000×g、15分間遠心分離を行って細胞を回収した。得られた沈さは、-80℃で保存した。用時溶解して、50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁した。懸濁液をホモジナイザーで20秒間ホモジナイズ後、4℃、48,000×g、20分間遠心分離を行って沈さを得た。上記緩衝液で再度懸濁、ホモジナイズ後に37℃、15分間インキュベートし、4℃、48,000×g、20分間遠心分離を行った。さらに得られた沈さを、2回遠心洗浄した後に50 mM Tris-HCl 緩衝液 (2 mM MgCl₂, pH 7.4) でホモジナイズして膜画分を得た。受容体結合試験は、膜濃度 50 ~ 200 μ g/0.5 mL assay の範囲で行った。膜画分に被検薬と 3 nM [³H]MGS0008 を添加して、25℃で1時間インキュベーションを行った。Brandel cell harvester を用いて 0.3 % polyethyleneimine に予め浸した Whatman GF/C フィルター上に吸引濾過することによって反応を停止した。吸引濾過後、フィルターは氷冷 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (2 mM MgCl₂, pH 7.4) 3 mL で3回洗浄した。得られたフィルターに 10 mL の Aquasol-2 を添加して6時間以上放置して、Beckman LS6000 液体シンチレーションカウンターで蛍光活性を測定した。非特異的結合は 10 μ M LY354740 存在下で測定し、各結合量から差し引いた。溶媒による [³H]MGS0008 結合量に対して 50 % 抑制する被検薬の濃度 IC₅₀ 値を求めた。


【0123】

本発明化合物式 [I] 中、R¹ 及び R² が水酸基で R³ が水素原子で示される化合物、すなわち表 1 中の化合物 1 - 58 は本試験例に記載の測定において、mGluR2 受容体に対し IC₅₀ 値が 200 nM 以下の強い結合作用を示した。

【0124】

【発明の効果】

本発明により、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬が提供できるようになった。従って、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、

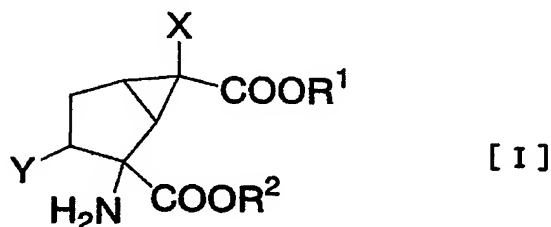


二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の精神学的疾患の治療及び予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に有効な医薬品の提供も可能となった。

【要約】

【解決するための手段】 式〔I〕

【化 1】



出証特 2 0 0 4 - 3 0 6 6 9 6 8

及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 n は 1 又は 2 の整数を示す。) 。] で表される 2-アミノ- β -シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 8 1 9 3 1
受付番号	5 0 3 0 1 0 6 1 3 2 2
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 6 月 2 7 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 6月26日

次頁無



特願 2 0 0 3 - 1 8 1 9 3 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 8 1 9]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 2 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号
氏 名	大正製薬株式会社